

国内《耐药结核病化学治疗指南(2019 年)》与 相关共识的特色及要点分析

范琳 刘一典 肖和平

【摘要】 作者针对国内《耐药结核病化学治疗指南(2019 年)》(简称“《指南(2019)》”)与《中国耐多药结核病和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版)》的异同进行具体分析,并与 WHO 相关指南进行对比,从药物的分组、抗结核治疗的实施路径、《指南(2019)》的特色与国内耐药结核病治疗研究的发展方向等方面进行阐述,为临床一线医师对指南的理解提供思路。

【关键词】 结核, 抗多种药物性; 利福平; 总结性报告(主题); 指南; 评论

Characteristics and points analysis of national Guidelines on chemotherapy of drug-resistant tuberculosis (2019) and associated consensus FAN Lin, LIU Yi-dian, XIAO He-ping. Shanghai Pulmonary Hospital, Clinic and Research Center of Tuberculosis, Shanghai Key Lab of Tuberculosis, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200433, China

Corresponding authors: XIAO He-ping, Email: xiaoheping_sars@163.com; FAN Lin, Email: fanlinsj@163.com

【Abstract】 Authors made analysis on the similarities and differences of Chinese Guidelines on chemotherapy of drug-resistant tuberculosis (2019) (abbreviated as “Guidelines 2019”) and Chinese consensus on multidrug-resistant tuberculosis and rifampin resistant tuberculosis treatment (2019 edition) and compared with WHO guidelines, provided the ideas from the elaboration on drug groups divided, implement approach of anti-TB treatment, the characteristics of Guidelines 2019 and future development direction of national drug-resistant treatment for clinical physicians.

【Key words】 Tuberculosis, multidrug-resistant; Rifampin; Consensus development conferences as topic; Guidebooks; Comment

耐药结核病始终是结核病防控的焦点与难点。近几年来,随着抗结核新药的研发与临床研究的新进展,世界卫生组织(WHO)每隔 2 年更新耐药结核病的治疗指南,国内耐药结核病治疗的应用发展显然有部分内容跟不上 WHO 指南的更新速度,但我国尚具有自己的研究特色。鉴于此现状,国内专家组织编写了《中国耐多药结核病和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版)》(简称“《共识(2019)》”)及《耐药结核病化学治疗指南(2019 年)》

或《耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版)》(简称“《指南(2019)》”)[1-3]。《共识(2019)》与《指南(2019)》中部分内容相同,部分观点并不完全一致,使得临床一线医师在临床应用中容易出现困惑与不解。笔者针对国内耐药结核病的专家共识与指南进行解读与比较,以加深读者对《指南(2019)》与《共识(2019)》的理解,以便更好地了解国内耐药结核病的治疗现状及未来的治疗方向,更好地提高耐药结核病规范治疗的能力。

一、应用背景及总体思路的比较

《共识(2019)》与《指南(2019)》都是在 2019 年 WHO 更新耐药结核病治疗指南的大背景下经过专家组讨论发表的,两者的目的均是为指导国内临床一线进行耐药结核病的治疗与管理。《共识(2019)》仅针对耐多药和利福平耐药结核病的治疗,总体构架包括研究背景、耐多药结核病(MDR-TB)/广泛耐药结核病(XDR-TB)/利福平耐药结核病(RR-TB)的定义、化学治疗的基本原则、化疗药物、化疗方案、



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.02.003

作者单位:200433 同济大学附属上海市肺科医院结核病临床研究中心 上海市结核病(肺)重点实验室

通信作者:肖和平, Email: xiaoheping_sars@163.com; 范琳, Email: fanlinsj@163.com

化疗方案的调整、其他治疗、治疗转归、治疗管理与监测、治疗失败的处理。《指南(2019)》的内容较为全面,不限于 MDR-TB/XDR-TB/RR-TB,覆盖了耐药结核病的产生原因、流行现状、耐药机制、耐药结核病化学治疗实施的条件、治疗方式、方案制定的原则、药物分组、耐药结核病化学治疗的实施路径,详细阐述了各组抗结核药物的药理机制及特点、用法用量、注意事项等,全面阐述了耐药结核病的化学治疗方案,包括利福平敏感及利福平耐药结核病、特殊人群的方案选择,对耐药结核病化疗方案的调整及治疗进行了详细的说明,最后阐述耐药结核病化学治疗的管理。两者在总体设计思路上具有各自的特色,以下进行分别归纳及阐述。

二、抗结核药物的分组

2019 年 WHO 发布的《WHO 耐药结核病治疗指南整合版》(*WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis*)^[4],对于 MDR-TB 患者长疗程治疗方案的药物分组进行了重要的调整,将左氧氟沙星或莫西沙星、贝达喹啉、利奈唑胺列为 A 组首选药,氯法齐明、环丝氨酸或特立齐酮列为 B 组添加药物,C 组备选药物的排序依次为乙胺丁醇、德拉马尼、吡嗪酰胺、亚胺培南-西司他丁、阿米卡星(或链霉素)、乙硫异烟胺或丙硫异烟胺、对氨基水杨酸。与 2014 年及 2016 年 WHO 指南相比较^[5-6],WHO 2019 年指南提高了贝达喹啉及利奈唑胺的治疗地位,不再将卷曲霉素、卡那霉素纳入 MDR-TB 治疗方案中,提出 MDR-TB 与 RR-TB 首选 A 组中的 3 种抗结核药品。

面对 WHO 最新版指南的重大变化,国内结核界引起了不小的轰动,学者们一致认为贝达喹啉价格昂贵,且在国内部分地区尚未正式商业上市,大多数患者对该药的可及性差;同时卷曲霉素虽然是针剂,但其价格便宜,仍然在国内普遍使用,且其耐药率偏低、耐药程度轻、可足量使用、患者耐受性尚可。有研究显示,印度的 MDR-TB 患者对卷曲霉素等注射类药品的耐药率仅 4.52%^[7];巴西的一项研究表明,卷曲霉素的耐药率为 8.04%^[8]。卷曲霉素在国内 MDR-TB 患者的治疗中仍然发挥着不可忽视的作用。

因此,《共识(2019)》及《指南(2019)》均将卷曲霉素列入 C 组药品中。不同之处在于:《共识(2019)》

的药品分组及治疗意见基本参照 WHO 的最新指南,结合中国使用抗结核药物的实情,在分组中调整了 C 组备选药品的排序,提高了吡嗪酰胺、丙硫异烟胺的地位;《指南(2019)》的药品分组及治疗方案的选择均根据利福平敏感及利福平耐药两条主线进行分别阐述,对利福平敏感的耐药肺结核按照 WHO 2014 年版指南的抗结核药物分组进行依次选药,对利福平耐药的结核病则参考 WHO 2019 指南的分组方法。在《指南(2019 简版)》的药物分组中,可以发现意外地将普瑞玛尼(pretomanid)列入 A 组核心药物,由于是简版,在最后正式出版的《指南(2019)》药品分组中并没有列入普瑞玛尼。《指南(2019 简版)》中将普瑞玛尼放入 A 组核心药物,根据发表文献中的研究,普瑞玛尼具有全新的抗结核机制^[9],在未来治疗中将发挥不亚于贝达喹啉疗效的作用;在最后出版的《指南(2019)》中未将该药放入,提示着该药在未来的指南修订中有希望正式上架。普瑞玛尼于 2019 年 8 月获得了美国食品和药品管理局(FDA)的批准,用于治疗 XDR-TB 或无反应性的 MDR-TB。一项全口服组合疗法(由贝达喹啉、普瑞玛尼、利奈唑胺组成,简称“BPAL”方案)的临床研究,在 2019 年 10 月印度海得拉巴召开的结核病联盟年会中展示了该方案较佳的疗效。《指南(2019)》另一不同之处是提出了如果不能获得贝达喹啉,可以考虑用注射类药品代替,这是与《共识(2019)》不同的地方,充分考虑了国内卷曲霉素的实际使用情况。

三、抗结核药物治疗方案制订时的实施路径

WHO 2014 年版指南与国内《指南(2019)》均有耐药结核病治疗方案制订时的实施路径,但这些内容在《共识(2019)》中是缺乏的。该实施路径既充分考虑了不同的地域、不同的实验室条件下耐药结核病治疗方案的选择,也考虑了初治耐药肺结核在得到实验室出具的耐药报告时该做出如何选择。在具有分子检测条件的地区,当一次分子检测报告提示利福平耐药时,若患者来自耐药结核病高危地区或具有耐药结核病高危因素者则给予耐利福平治疗方案;若为非耐药高危人群,则需要再检测一次。在不具备耐药分子检测条件的地区,则实施另一条根据传统药物敏感性试验(简称“药敏试验”)结果制订耐药结核病治疗方案的实施路径。更确切地说,《指

南(2019)》充分考虑到在全国差异迥异的地区制订化疗方案时的可操作性。

四、耐药结核病的治疗方法

《共识(2019)》中除阐述了对 MDR-TB/RR-TB 患者的化学治疗,同时提及了对 MDR-TB 患者的其他治疗,包括手术治疗、营养支持治疗、免疫治疗、介入治疗、中医中药治疗。这些治疗原则上是以化学治疗为核心的其他治疗方法,《共识(2019)》充分参考了 WHO 指南的内容,将外科治疗 MDR-TB 提到了较高的地位,提出了外科治疗的手术适应证、手术时机、手术方法,以及手术切口等;提出了营养支持治疗对 MDR-TB 患者治疗的重要性。以上内容在我国的《指南(2019)》中没有提及,因为该指南的核心是化学治疗,故围绕着与化学治疗相关的内容进行了全面的阐述,并结合国内的实际情况,提出治疗转归的判定及治疗方案调整的指征等重要问题。

五、耐药结核病化学治疗方案的调整及转归

《共识(2019)》与《指南(2019)》在化疗方案的调整上均提及以下 4 种情况为方案调整的指征:患者依从性差、严重不良反应、药敏试验结果不一致而提示方案缺陷、治疗失败。《指南(2019)》则先详细阐述方案调整的基本要求,比如方案需要符合治疗原则、经过集体讨论认可、选择敏感药品、避免单一加药、疗程的计算,再针对该 4 种情况分别进行详细的阐述并提出如何进行客观、正确的判断及调整方案。对于治疗失败的定义,《共识(2019)》与《指南(2019)》阐述不同;《指南(2019)》指出,利福平敏感及多耐药结核病治疗 5 个月、RR-TB 治疗 8 个月、MDR-TB 治疗 12 个月痰培养持续阳性者,则提示治疗失败、需要调整方案。《共识(2019)》则提出,治疗失败需要调整方案或终止治疗的情况包括强化期结束痰菌未阴转、痰菌阴转后又复阳、发现氟喹诺酮类及注射类药品耐药的证据,以及出现药物不良反应等列为失败,需要终止治疗或永久性更改方案。《指南(2019)》针对临床治疗过程中出现强化期痰培养仍然阳性的情况,指出在这种情况下应该延迟进入继续期;若临床症状及影像学复查好转则提示病情好转、不需要重新调整治疗方案。《指南(2019)》对这部分内容的阐述更加系统、更加具有临床指导性。《指南(2019)》在阐述治疗转归时,仍然以利福平敏感与利福平耐药两种耐药结核病为主线进行分

别描述,内容更加全面及具体。《共识(2019)》则缺乏利福平敏感的耐药结核病的相关内容。

六、国内《指南(2019)》的特色

国内《指南(2019)》内容全面,除了以上内容,尚保留着国内耐药结核病治疗与研究的特色。在药品分组方面,《指南(2019)》与《共识(2019)》尚存在两点不同,《指南(2019)》更能充分体现国内耐药结核病的研究特色。其一,国内耐药结核病化学治疗指南 2015 年版及 2019 年版均将对氨基水杨酸异烟肼列入了药品分组中,2015 年版指南列为第四组、2019 年版指南列为一线抗结核药品及 C 组药品之一^[2-3,10]。由于我国使用对氨基水杨酸异烟肼(帕司异烟肼)已经有 10 余年的历史,且国内的研究已证实其对异烟肼耐药的菌株仍能显示较佳的体外抗菌活性^[11],该药在我国为具有丰富的临床使用经验的重要抗结核药物之一,而 WHO 指南及《共识(2019)》却未将其列在其中。其二,《指南(2019)》仍然保留了大剂量异烟肼作为对利福平敏感的耐药结核病患者治疗药品的分组之内;与 WHO 指南相同,并未将氨硫脲列入其中,原因之一为后者对皮肤会产生严重不良反应。《指南(2019)》仍然将 2014 年 WHO 指南的抗结核药物分组使用于对利福平敏感的患者及用药条件限制的地区,充分考虑到我国耐药结核病治疗的实际情况;对于利福平耐药的药品分组,适用于有用药条件的广大患者,该分类方法与 WHO 指南并无差异。

我国耐药结核病临床治疗工作的特点是患者多、临床资源丰富,但能够系统地收集患者的大样本的临床调查性研究数据却十分缺乏,而大多数临床实际诊治的问题及解决方案证据级别较低。鉴于此,我国《指南(2019)》中并未使用 GRADE 证据级别对所阐述的内容与意见和建议进行注解区分。国内相关的耐药结核病化疗指南长期以来具有 WHO 指南及国内共识缺乏的中国特色还表现在:初治肺结核首次药敏试验提示 MDR-TB 者,若一线抗结核药物治疗显示疗效明显者可继续采用初治强化方案治疗直至疗程结束,而不必立即更改为二线抗结核药物治疗方案^[12-13]。我们的任务及挑战是,需要进行设计合理的研究进行充分的论证,并且争取在国际学术平台中发表我们的研究成果,使其能被国际认可。

七、未来国内耐药结核病治疗的方向

面对具有全新抗结核机制的抗结核新药(贝达喹啉、德拉马尼、普瑞玛尼)在国内外的广泛应用,国内耐药结核病的治疗方案及研究将受到较大的影响。无论《指南(2019)》还是《共识(2019)》均提出短疗程化疗方案与长疗程化疗方案,我国《指南(2019)》同时还提出全口服、毒性小、更有效、少住院将是全新耐药结核病化学治疗方案设计的基本考量和原则。含抗结核新药化疗方案的研究将不断深入,如德拉马尼、利奈唑胺、左氧氟沙星、吡嗪酰胺方案治疗对氟喹诺酮类敏感的 MDR-TB 的临床研究,以及联合使用贝达喹啉/德拉马尼的研究等^[14-16]。在未来的耐药结核病临床治疗研究的漫长征途中,国内的临床研究势必会跟上国际研究的步伐,充分显示中国耐药结核病治疗的特色。

八、小结

国内《指南(2019)》与《共识(2019)》因地制宜地考虑了国内耐药结核病的治疗现状,仍然将卷曲霉素放入了分组药品之中,国内《指南(2019)》具有较多《共识(2019)》与 WHO 指南缺乏的内容,体现了国内耐药结核病研究的特色。《指南(2019)》在抗结核药物分组方面、实施路径方面、治疗转归方面进行了详细的阐述;国内《共识(2019)》则在结核病的其他治疗方面进行了介绍。两者相互补充,部分观点略有不同,但不影响国内基层及同道借鉴与学习。

参 考 文 献

[1] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药结核病和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版). 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10):733-749.

[2] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版). 中国防痨杂志, 2019, 41(10):1025-1073.

[3] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年). 北京:人民卫生出版社, 2019.

[4] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on

drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2019.

[5] Sharma AK, Gupta N, Kala DK, et al. A study on pattern of resistance to second line anti tubercular drugs among multi drug resistant tuberculosis patients. Indian J Tuberc, 2018, 65 (3):233-236.

[6] Salvato RS, Costa ERD, Reis AJ, et al. First insights into circulating XDR and pre-XDR *Mycobacterium tuberculosis* in Southern Brazil. Infect Genet Evol, 2019, 78:104127.

[7] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2014.

[8] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva: World Health Organization, 2016.

[9] Dawson R, Diacon AH, Everitt D, et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment; a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. Lancet, 2015, 385(9979):1738-1747.

[10] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015). 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 421-469.

[11] 申晓娜, 赵雁林, 肖和平, 等. 对氨基水杨酸异烟肼及异烟肼体外抗结核分枝杆菌活性分析. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37 (2):132-134.

[12] 吴哲渊, 张青, 张祖荣, 等. 上海市耐多药肺结核防治管理模式效果评价. 中国防痨杂志, 2015, 37(11):1118-1125.

[13] 闫丽萍, 吴哲渊, 张祖荣, 等. 初治耐多药肺结核患者采用初治标准方案治疗的前瞻性临床研究. 中国防痨杂志, 2017, 39 (1):33-38.

[14] Lee M, Mok J, Kim DK, et al. Delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide for the treatment of patients with fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs, MDR-END): study protocol for a phase II/III, multicenter, randomized, open-label clinical trial. Trials, 2019, 20(1):57.

[15] Sarin R, Vohra V, Singla N, et al. Early efficacy and safety of Bedaquiline and Delamanid given together in a "Salvage Regimen" for treatment of drug-resistant tuberculosis. Indian J Tuberc, 2019, 66(1):184-188.

[16] Olayanju O, Esmail A, Limberis J, et al. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drug resistant tuberculosis. Eur Respir J, 2019, pii: 1901181.

(收稿日期:2019-12-21)

(本文编辑:薛爱华)